

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

Acylated derivatives of pyrazofurin and process for their preparation

Acylated derivatives of pyrazofurin and process for their preparation

Patent Number: US3960836

Publication date: 1976-06-01

Inventor(s): GUTOWSKI GERALD E

Applicant(s):: LILLY CO ELI

Requested Patent: NL7508706

Application Number: US19740490627 19740722

Priority Number(s): US19740490627 19740722

IPC Classification: C07H7/06

EC Classification: C07D407/04

EC Classification: C07D407/04+307B+231

Equivalents: BE831568, CA1041493, DE2532069, FR2279410,
 GB1516174, IE41067, IL47338, JP51016665

Abstract

A process for preparing new compounds which are N- and O-acylates of pyrazofurin comprises first selective mono-N-acylation under non-basic conditions in an organic solvent. The mono-N-acylate so formed is further acylated under mild basic conditions to provide a tetra-acylated or penta-acylated pyrazofurin derivative, depending upon the duration of reaction. Mild solvolysis of either a tetra-acylate or a penta-acylate provides a tri-acylated pyrazofurin derivative. In the presence of a strong base, the mono-N-acylate is further acylated to provide different tetra-acylates or penta-acylates of pyrazofurin, again depending upon the duration of reaction. Pyrazofurin acylates are useful as antiviral, antipsoriatic, and antifungal agents, as well as intermediates for new C-nucleosides.

Octrooiraad



[10] A Terinzagelegging [11] 7508706

Nederland

[19] NL

[54] Werkwijze ter bereiding van pyrazofurinederivaten, alsmede werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten.

[51] Int.Cl²: A61K31/70, C07H21/02.

[71] Aanvrager: Eli Lilly and Company te Indianapolis, Indiana, Ver.St.v.Am.

[74] Gem.: Ir. G.H. Boelsma c.s.
Octrooibureau Polak & Charlouis
Laan Copes van Cattenburch 80
's-Gravenhage.

[21] Aanvraag Nr. 7508706.

[22] Ingediend 21 juli 1975.

[32] Voorrang vanaf 22 juli 1974.

[33] Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

[31] Nummer van de voorrangsaanvraag: 490627.

[23] --

[61] --

[62] --

[43] Ter inzage gelegd 26 januari 1976.

De aan dit blad g hecht stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ing di nd beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Eli Lilly and Company te Indianapolis, Indiana, Verenigde Staten van Amerika.

Werkwijze ter bereiding van pyrazofurinederivaten, alsmede werk- wijze ter bereiding van farmaceutische preparaten.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van nieuwe geacyleerde pyrazofurinederivaten die werkzaam zijn tegen virussen, psoriasis, fungi en tumoren. Ook verschafft de uitvinding een nieuwe werkwijze voor het bereiden van de N₁-acylaten van pyrazofurine.

Pyrazofurine is een als anti-bioticum werkzaam C-nucleoside, 4-hydroxy-3-β-D-ribofuranosylpyrazool-5-carboxamide, aanvankelijk bereid door fermentatie met een stam van Streptomyces candidus. Volgens de nomenclatuur van de "United States Adopted Names Council" wordt in plaats van pyrazomycine de naam pyrazofurine gebruikt. Methoden voor het bereiden, isoleren, zuiveren en karakteriseren van pyrazofurine worden gedetailleerd beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 3.674.774 en 3.802.999. Pyrazofurine is werkzaam tegen virussen, bijvoorbeeld tegen rhinovirus, het virus dat mazelen veroorzaakt, herpes simplex en koepokvirussen. Verder bleek pyrazofurine werkzaam te zijn tegen verschillende carcinomen zoals beschreven door Sweeney C.S., Cancer Research, 33 2619-2623 (1973).

Nen heeft zeer veel onderzoek verricht naar anti-virusmiddelen en potentiele anti-tumormiddelen. Bij het ontwikkelen van anti-virusmiddelen traden in het algemeen moeilijkheden op, daar virussen intracellulaire parasieten zijn, die voor hun bestaan afhankelijk zijn van de metabolisme processen van de cel waarin zij doorgedrongen zijn. Derhalve kunnen middelen, die de virussen doden of hierop remmend werken, schade toebrengen aan de gastheercellen, waarin de virussen aanwezig zijn. Verder beperkt de ernstige systemische toxiciteit van vele potentieel geschikte anti-tumormiddelen in het algemeen het gebruik hiervan.

Puridine is een voorbeeld van een anti-tumormiddel dat met succes is toegepast voor het gedeeltelijk terugdringen van acute leukaemie bij volwassenen; de hiermee verkregen resultaten zijn echter slechts van tijdelijke aard. Er zijn grote intra-

7508706

veneuze doses nodig wegens de slechte absorptie uit de ingewanden, en het gehalte hieraan in het bloed is moeilijk te handhaven wegens de snelle uitscheiding. Men heeft een oraal werkzaam triacetyllderivaat van azauridine, nl. Azaribine, bereidt teneinde te trachten het werkzame gehalte van vrij azuridine in het bloed te verhogen. Het gebruik van triacetylazauridine heeft echter gewoonlijk als neveneffekten een matige anemie en neurologische storingen.

Recentelijk is men veel belang gaan stellen in pyrazofurine, niet alleen wegens de werkzaamheid van deze verbinding tegen virussen en tumoren, maar ook omdat deze verbinding één van de zeer weinige C-nucleosiden is die een anti-tumorwerkzaamheid vertoont. De volledige chemische synthese van pyrazofurine is recentelijk beschreven door Farkas, Flegelova en Sorm, Tetrahedron Letters, 2279-2289 (1972). Panzica en Townsend (Journal of Organic Chemistry, 36, 1594-1596 (1971)) hebben verscheidene nucleosiden bereid die voor wat betreft hun structuur soortgelijk zijn aan pyrazofurine en die eveneens werkzaamheid tegen tumoren vertonen.

De uitvinding verschafft een werkwijze ter bereiding van nieuwe C-nucleosiden die geschikt zijn als farmacologische middelen. In het bijzonder verschafft de uitvinding een werkwijze voor het bereiden van bepaalde geacyleerde derivaten van pyrazofurine. Daar normale acyleringsomstandigheden bij toepassing voor pyrazofurine leiden tot zeer complexe mengsels van partieel en volledig geacyleerde verbindingen, verschafft de uitvinding verder nieuwe werkwijzen volgens welke verschillende partiële acylaten van pyrazofurine gemakkelijk bereid kunnen worden. Ook verschafft de uitvinding een werkwijze voor het bereiden van nieuwe verbindingen die werkzaam zijn tegen virussen, fungi en tumoren en bovendien geschikt zijn als middelen tegen psoriasis.

De uitvinding verschafft nieuwe geacyleerde pyrazofurinedervaten alsmede een nieuwe werkwijze voor de bereiding van deze verbindingen. In het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op de bereiding van bepaalde O- en N-geacyleerde pyrazofurinedervaten. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op een

7508706

werkwijze voor het bereiden van bepaalde mono-, di-, tri-, tetra- en penta-acylaten van pyrazofurine. De onderhavige nieuwe verbindingen hebben de formule (1) van het formuleblad, waarin elk der symbolen R_1 , R_2 , R_3 en R_5 een waterstofatoom of een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt en R_4 een waterstofatoom, een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen, een palmitoylgroep, een benzoylgroep of een adamantoylgroep, met dien verstande dat tenminste één van de symbolen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 of R_5 een andere groep dan waterstof is, R_2 alleen een alkanoylgroep voorstelt wanneer R_1 een alkanoylgroep voorstelt, R_3 alleen een alkanoylgroep voorstelt wanneer R_4 een alkanoylgroep voorstelt en R_5 alleen een alkanoylgroep voorstelt wanneer R_3 en R_4 beide alkanoylgroepen zijn.

Voorbeelden van alkanoylgroepen met 1-6 koolstofatomen zijn onvertakte en vertakte carbonzuurresten met ten hoogste 6 koolstofatomen, bijvoorbeeld formyl, acetyl, propionyl, n.butyryl, isobutyryl, n.pentanoyl, 2-methylbutyryl, pivaloyl, n.hexanoyl, 3-methylpentanoyl en 2,3-dimethylbutyryl. Bij voorkeur zijn de alkanoylgroepen onvertakt, zoals de acetyl- en butyrylgroep.

De beide groepen R_3 kunnen samen een beschermende groep voor de 2'-hydroxylgroep en de 3'-hydroxylgroep van het ribofuranozylringsysteem vormen. Onder "beschermende groep" worden hier gebruikelijke glycol-beschermende groepen verstaan, zoals cyclische acetalen en ketalen, cyclische esters en ortho-esters. Voorbeelden van representatieve beschermende groepen zijn isopropylideenketal, benzylideenacetalen, cyclohexylideenketal, cyclische carbonaten en thiocarbonaten.

De uitvinding verschafft ook een nieuwe werkwijze voor het bereiden van verbindingen met de formule (1) waarin R_1 een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen is en R_2 , R_3 , R_4 en R_5 waterstof zijn, nl. verbindingen met de formule (2), waarin R_6 een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt; volgens deze werkwijze wordt pyrazofurine, dat de formule (3) van het formuleblad bezit, onder niet-basische omstandigheden in een organisch oplosmiddel gerecycleerd met een acyleringsmiddel dat een groep N_1 bevat. Door verdere acylering van het mono- N_1 -acylaat ge-

7508706

durende een matige periode onder mild-basische omstandigheden verkrijgt men een tetra-acylaat, nl. een 2',3',5'-tri-O-acylaat- N_1 -acylaat. Wanneer het mono- N_1 -acylaat onder mild-basische omstandigheden langdurig wordt geacyleerd, verkrijgt men een penta-acylaat, nl. een 4,2',3',5'-tetra-O-acylaat- N_1 -acylaat. Door solvolysie van het tetra-acylaat of het penta-acylaat verkrijgt men een 2',3',5'-tri-O-acylaat. Door acylering van het mono- N_1 -acylaat onder rigoureuze acyleringsomstandigheden in aanwezigheid van een sterke base, verkrijgt men een ander tetra-acylaat, nl. een tetra-acylaat waarin naast de drie hydroxylgroepen van het ribofuranosylgedeelte tevens de 5-carboxamidegroep geacyleerd is. Door toepassing van een langdurige reaktietijd onder de starker basische acyleringsomstandigheden wordt een ander penta-acyleerd pyrazofurine gevormd, nl. een 2',3',5'-tri-O-acylaat- N_1 -acylaat waarin de 5-carboxamidogroep eveneens geacyleerd is.

Voor de nomenclatuur van de verbindingen met de formule (1) wordt het in formule (1) weergegeven nummeringssysteem gebruikt. Pyrazofurine is een verbinding met de formule (1) waarin alle groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 en R_5 alle waterstof zijn; de systematische naam van deze verbinding is 4-hydroxy-3-β-D-ribofuranosyl-pyrazool-5-carboxamide. Zoals uit formule (3) blijkt, is pyrazofurine een C-nucleoside met zes plaatsen die kunnen reageren met acyleringsmiddelen. Het pyrazoolringgedeelte van pyrazofurine bevat een stikstofatoom dat geacyleerd kan worden. Verder bevat de pyrazoolring een 4-hydroxylgroep en een 5-carboxamidegroep als substituenten, die beide geacyleerd kunnen worden. Het ribofuranosylgedeelte van pyrazofurine kan bij elk van de 3 hydroxylgroepen geacyleerd worden. Elk reactief stikstofatoom en elke reaktieve hydroxylgroep van pyrazofurine kan onder de juiste omstandigheden met praktisch elk acyleringsmiddel geacyleerd worden. Zo kan bijvoorbeeld desgewenst elke acylgroep aan de pyrazool- N_1 -plaats worden ingevoerd.

De verbindingen met de formule (1) kunnen bereid worden door selektieve acylering van pyrazofurine onder geregelde omstandigheden van basiciteit, reaktietemperatuur en reaktieduur. Afhankelijk van de acyleringsomstandigheden worden bepaalde

7508706

mono-acylaten, di-acylaten, tri-acylaten, tetra-acylaten en penta-acylaten van pyrazofurine bereid en in goede opbrengst geïsoleerd.

Volgens de normale werkwijze voor het bereiden van geacyleerde derivaten van polyfunktionele verbindingen zoals pyrazofurine, wordt in het algemeen uitputtend geacyleerd in aanwezigheid van een bindmiddel voor zuur. Zo kan bijvoorbeeld Lincomycine volledig geacyleerd worden in aanwezigheid van een acyleringsmiddel en een base, zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.318.866. Wanneer deze algemene werkwijze wordt toegepast voor pyrazofurine, krijgt men een complex mengsel van mono-, di-, tri-, tetra-, penta- en hexa-acylaat. De afscheiding en zuivering van de afzonderlijke partiele acylaten is bijzonder moeilijk en ondoelmatig. Bovendien zijn de opbrengsten aan de afzonderlijke, partiele acylaten zeer laag ten gevolge van de gelijktijdige vorming van andere partiele acylaten en volledig geacyleerde produkten. Verder is het bekend, dat in basische oplossingen van pyrazofurine verschillende tautomere vormen van pyrazofurine met elkaar in evenwicht zijn, waardoor de normale acylering verder gekompliceerd wordt.

Volgens de onderhavige nieuwe werkwijze wordt pyrazofurine aan een selektieve mono-acylering op de pyrazool-N₁-plaats onderworpen (formule (2)), waardoor de structuur tot één tautomere vorm "bevroren" wordt. Wanneer met de onderhavige nieuwe werkwijze het mono-N₁-acylaat eenmaal gevormd is, worden verdere specifieke acyleringen sterk vereenvoudigd. In het bijzonder kunnen bepaalde di-, tri-, tetra- en penta-acylaten geschikt uit het mono-N₁-acylaat bereid worden.

Bij de onderhavige nieuwe werkwijze wordt pyrazofurine eerst behandeld met een acyleringsmiddel in een organisch oplosmiddel en in afwezigheid van een base, onder verkrijging van het overeenkomstige mono-N₁-acylaat. Men kan bij de onderhavige werkwijze een groot aantal acyleringsmiddelen gebruiken, waarbij de puriteit van het gebruikte acyleringsmiddel niet kritisch voor de werkwijze is. Voorbeelden van representatieve gebruikelijke acyleringsmiddelen zijn zuurhalogeniden, in het bijzonder zuur-

7508706

chloriden en zuurbromiden, waarbij de voorkeur wordt gegeven aan zuurchloriden; zuuranhydriden waaronder gemengde zuuranhydriden; en ketenen. In het algemeen zijn de zuuranhydriden de bij voorkeur toegepaste acyleringsmiddelen wanneer alkanoylgroepen zoals de acetyl-, propionyl- en butyrylgroep gewenst zijn. Wanneer grotere acylgroepen zoals de benzoyl-, palmitoyl- of adamantoyl-groep gewenst zijn, wordt in het algemeen de voorkeur gegeven aan het overeenkomstige zuurhalogenide. Voorbeelden van gebruikte zuuranhydriden zijn azijnzuuranhydride, mierenzuur-azijnzuuranhydride, propionzuuranhydride, boterzuuranhydride en pentaancarbonzuuranhydride. Voorbeelden van representatieve zuurhalogeniden zijn acetylchloride, butyrylbromide, 3-methylpentanoylchloride, benzoylchloride, adamantoylchloride en palmitoylchloride. Voorbeelden van geschikte ketenen zijn keteen, ethylketeen, propylketeen, butylketeen, isopropylketeen en isobutylketeen.

De onderhavige nieuwe mono- N_1 -acyleringsreactie wordt uitgevoerd in een organisch oplosmiddel zoals een alkohol; in het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan alkoholen zoals methanol of ethanol wanneer de acylering van de hydroxylgroepen van het ribofuranosylgedeelte van pyrazofurine vermeden dient te worden, zoals in het geval van mono- N_1 -acylering. De als oplosmiddelen gebruikte alkoholen zijn in het algemeen reaktiever dan de hydroxylgroepen van de ribofuranosylgroep voor wat betreft de acylering en reageren derhalve sneller met eventuele overmaat acyleringsmiddel in het reaktiemengsel dan de hydroxylgroepen van de ribofuranosylgroep. Voorbeelden van andere oplosmiddelen die desgewenst kunnen worden gebruikt, bijvoorbeeld als co-oplosmiddelen, zijn ketonen zoals aceton en methylethylketon; en ethers zoals diethylether en tetrahydrofuran. De temperatuur van de mono- N_1 -acyleringsreactie wordt in het algemeen beneden ca. 40°C gehouden. De temperatuur wordt het meest geschikt op ca. 0°-30°C gehouden; in de praktijk wordt de temperatuur bij voorkeur op ca. 0°-25°C gehouden. De reactiekomponenten, dat wil zeggen pyrazofurine en het gewenste acyleringsmiddel, kunnen in equimolaire hoeveelheden met elkaar worden omgezet; in het

7508706

algemeen wordt echter de voorkeur gegeven aan overmaat acyleringsmiddel. Het acyleringsmiddel, bij voorkeur een zuuranhydride of een kteen, wordt in het algemeen toegepast in een 2-20-voudige molaire overmaat; men kan echter desgewenst ook een grotere hoeveelheid gebruiken. Bij toepassing van een zuurhalogenide als acyleringsmiddel wordt bij voorkeur een ongeveer equimolaire hoeveelheid gebruikt. De mono- N_1 -acyleringsmiddel is na ca. 30-90 min. praktisch voltooid, in het bijzonder wanneer deze reactie wordt uitgevoerd bij de voorkeurstemperaturen van ca. 0°-25°C.

5 Het mono- N_1 -acylaat van pyrazofurine kan geschikt geïsoleerd worden door verwijdering van in het reaktiemengsel aanwezig oplosmiddel en overmaat acyleringsmiddel, in het algemeen door verdampen. Het produkt kan desgewenst volgens gebruikelijke methoden verder gezuiverd worden, bijvoorbeeld door chromatograferen, kristalliseren of destilleren. Opgemerkt wordt echter dat de mono- N_1 -acylgroep in het algemeen gemakkelijk gesolvolyseerd kan worden met protische oplosmiddelen, in het bijzonder water, zodat het mono-acylaat niet aan dergelijke omstandigheden mag worden blootgesteld.

10

20 Representatieve voorbeelden van mono- N_1 -acylaten van pyrazofurine met de formule (2), zijn:
4-Hydroxy-3-3-D-ribofuranosyl- N_1 -acetylpyrazool-5-carboxamide;
4-Hydroxy-3-3-D-ribofuranosyl- N_1 -n.butyrylpyrazool-5-carboxamide;
4-Hydroxy-3-3-D-ribofuranosyl- N_1 -n.hexanoylpyrazool-5-carboxamide; en
25 4-Hydroxy-3-3-D-ribofuranosyl- N_1 -(2-methylbutyryl)-pyrazool-5-carboxamide.

30 De mono- N_1 -acylaten van pyrazofurine zijn geschikt als anti-virusmiddelen, anti-tumormiddelen en anti-psoriasismiddelen. Verder zijn de mono- N_1 -acylaten geschikt als tussenprodukten voor de bereiding van andere geacyleerde pyrazofurinederivaten, zoals hieronder uiteengezet is.

35 Volgens een ander aspect van de uitvinding wordt een mono- N_1 -acylaat van pyrazofurine [formule (2)] verder geacyleerd in присутствии van een zwakke base, onder vorming van een tetraacylaat of een penta-acylaat met de formule (1), afhankelijk van

7508706

de reaktieduur. De verbindingen met de formule (2) worden dus onder zwak basische omstandigheden verder geacyleerd onder vorming van een tetra- of penta-acylaat met de formule (4) van het formuleblad, waarin R_6 een alkanoylgroep met 1-6 koolstof-
5 atomen voorstelt; R_7 een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen, een palmitoylgroep, een benzoylgroep of een adamantoylgroep voorstelt; en R_2 een waterstofatoom een een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt. Wanneer meer dan één acylgroep
10 in een pyrazofurinederivaat aanwezig is, is het mogelijk een mengde acylaten te vormen, dat wil zeggen acylaten waarin niet alle acylgroepen dezelfde zijn.

Het mono- N_1 -acylaat van pyrazofurine wordt verder geacyleerd in aanwezigheid van een zwakke base, dat wil zeggen een base met een pK'_{b} -waarde van ca. 7-10. Voorbeelden van
15 representatieve zwakke basen die normaliter worden gebruikt zijn aminen, in het bijzonder arylaminen en cyclische aminen zoals pyridine, dimethylaniline, piperazine en p.toluidine. Pyridine is een zwakke base waaraan bij de onderhavige werkwijze in het bijzonder de voorkeur wordt gegeven. De hoeveelheid
20 base is niet kritisch, maar in het algemeen wordt een overmaat base gebruikt. De hoeveelheid base is in het algemeen voldoende om als oplosmiddel of co-oplosmiddel te dienen. Ook kan de acylering desgewenst in andere organische oplosmiddelen worden uitgevoerd. Indien een oplosmiddel gewenst is, kan men als zo-
25 danig aromatische verbindingen, zoals benzeen of tolueen, gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan of chloroform, of ethers, zoals diethylether of tetrahydrofuran, gebruiken. Deze oplosmiddelen kunnen desgewenst als co-oplosmiddelen dienen, bijvoorbeeld in combinatie met het acyleringsmiddel en de
30 base. De acylering wordt het meest geschikt uitgevoerd door eenvoudig de zwakke base en het acyleringsmiddel als reaktiemedium te gebruiken. De acylering kan het best worden uitgevoerd door het acyleringsmiddel en het mono- N_1 -acylaat met elkaar om te zetten in een overmaat van een zwakke base, bijvoorkeur
35 pyridine en het reaktiemengsel gedurende een voldoende tijd te roeren om tetra-acylering of penta-acylering tot stand te

7508706

brengen. Het acyleringsmiddel, dat, zoals hierboven is vermeld, bij voorkeur een zuuranhydride is, wordt in overmaat ten opzichte van het mono- N_1 -acylaat gebruikt. Het acyleringsmiddel wordt normaliter toegepast in een ca. 10-20 voudige molaire overmaat; desgewenst kan men echter ook een grotere overmaat gebruiken.

5 De bereiding van het tetra-geacyleerde derivaat van pyrazofurine is na ca. 1-3 uren praktisch voltooid wanneer de reaktie wordt uitgevoerd bij een temperatuur in het traject van ca. -10° tot 15°C . Desgewenst kan men de temperatuur verhogen, bijvoorbeeld 10 tot ca. 25°C ; de omzetting kan echter het best worden geregeld indien de temperatuur beneden ca. 15°C en bij voorkeur op ca. 0°C wordt gehouden. Het gevormde tetra-acylaat is het 2',3',5'-tri-O-acylaat- N_1 -acylaat van pyrazofurine.

De tetra-acylaten waaraan de voorkeur wordt gegeven, zijn 15 die waarin alle vier acylgroepen dezelfde alkanoylgroep zijn. Het tetra-acylaat wordt in het algemeen geïsoleerd door volledige verwijdering van eventueel in het reaktiemengsel aanwezige overmaat base, overmaat acyleringsmiddel of oplosmiddelen. 20 Volledige verwijdering van eventuele overmaat base of overmaat acyleringsmiddel kan het best tot stand worden gebracht door het als produkt verkregen mengsel herhaaldelijk op te lossen in een geschikt organisch oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen en het oplosmiddel vervolgens te destilleren, waardoor eventuele overmaat base of acyleringsmiddel doelmatig verwijderd wordt.

25 Oplosmiddelen die in het algemeen voor dit doel gebruikt worden, zijn aromatische oplosmiddelen, zoals benzeen, tolueen of xyleen, of alkhololen, zoals methanol of ethanol. Men kan ook mengsels van oplosmiddelen gebruiken, bijvoorbeeld een mengsel van methanol en benzeen of een mengsel van benzeen en tolueen. Wanneer 30 de overmaat acyleringsmiddel en de overmaat base en eventueel andere oplosmiddelen volledig uit het tetra-acylaat verwijderd zijn, is verdere zuivering van het produkt in het algemeen niet noodzakelijk. Men kan echter het produkt desgewenst verder zuiveren volgens gebruikelijke methoden, bijvoorbeeld gaschromatografie of kolomchromatografie.

Representatieve voorbeelden van 2',3',5'-tri-O-acylaat-

7508706

N_1 -acylaten van pyrazofurine, bereid volgens de hierboven beschreven werkwijze, zijn:

- 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)- N_1 -acetyl-pyrazool-5-carboxamide;
- 5 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)- N_1 -n.butyrylpyrazool-5-carboxamide;
- 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.hexanoylribofuranosyl)- N_1 -n.hexanoylpyrazool-5-carboxamide;
- 10 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-isobutyrylribofuranosyl)- N_1 -acetylpyrazool-5-carboxamide;
- 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)- N_1 -acetylpyrazool-5-carboxamide; en
- 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-isobutyrylribofuranosyl)- N_1 -isobutyrylpyrazool-5-carboxamide.

15 Gemengde tetra-acylaten, waarin R_1 , R_3 en R_4 in de formule (1) verschillende acylgroepen zijn, kunnen worden bereid door mono- N_1 -acylering van een beschermd pyrazofurinederivaat, bij voorbeeld een 2',3'-acetonide van pyrazofurine. Het beschermd mono- N_1 -acylaat wordt vervolgens op de 5'-plaats geacyleerd onder verkrijging van het overeenkomstige beschermd di-acylaat, dat vervolgens wordt omgezet in het mono-5'-O-acylaat van pyrazofurine. Het 5'-mono-O-acylaat wordt vervolgens geacyleerd op de N_1 -plaats en hierna verder geacyleerd op de 2'- en de 3'-plaats onder verkrijging van het gewenste tetra-acylaat. Het pyrazofurine kan in een op de plaatsen 2' en 3' beschermd derivaat worden omgezet door invoering van iedere geschikte beschermende groep. Een bij voorkeur toegepaste beschermende groep is de isopropylideengroep. In het algemeen kan het pyrazofurine eenvoudig behandeld worden met aceton in aanwezigheid van een zuur, bijvoorbeeld p.tolueensulfonzuur, onder verkrijging van het gewenste 2',3'-acetonide van pyrazofurine. Het beschermd pyrazofurine wordt vervolgens onder niet-basische omstandigheden en in een protisch oplosmiddel, zoals methanol, geacyleerd met een acyleringsmiddel zoals een zuuranhydride. Het zo gevormde mono- N_1 -acylaat 2',3'-acetonide van pyrazofurine wordt vervolgens verder geacyleerd op de 5'-plaats met een acyleringsmiddel zoals

7508706

een zuuranhydride of zuurhalogenida, in aanwezigheid van een zwakke base zoals pyridine, onder verkrijging van een beschermd gediacyleerd pyrazofurinederivaat. Zowel de N_1 -acylgroep als de beschermende 2',3'-isopropylideengroep kunnen gemakkelijk verwijderd worden door solvolysen in een protisch oplosmiddel, zoals methanol of water. In het algemeen worden de 2',3'-isopropylideengroep en de N_1 -acylgroep gesolvolysseerd wanneer men het di-geacyleerd acetonide van pyrazofurine gedurende ca. 2-20 uren bij ca. 30°-80°C in een protisch oplosmiddel roert. 10 verwijdering van het oplosmiddel verschaft het produkt, een 4-hydroxy-3- β -D-(5'-acylribosyl)pyrazool-5-carboxamide.

Voorbeelden van mono-5'-O-acylaten van pyrazofurine zijn:

15 4-Hydroxy-3- β -D-(5'-O-acetylribosyl)pyrazool-5-carboxamide;

4-Hydroxy-3- β -D-(5'-benzoylribosyl)pyrazool-5-carboxamide;

20 4-Hydroxy-3- β -D-(5'-O-adamantoylribosyl)pyrazool-5-carboxamide;

4-Hydroxy-3- β -D-(5'-O-palmitoylribosyl)pyrazool-5-carboxamide;

4-Hydroxy-3- β -D-(5'-O-butyrylribosyl)pyrazool-5-carboxamide; en

25 4-Hydroxy-3- β -D-(5'-O-n-hexanoylribosyl)pyrazool-5-carboxamide.

Door acylering van het mono-5'-O-acylaat van pyrazofurine onder niet-basische omstandigheden in een protisch oplosmiddel, zoals methanol, verkrijgt men een di-geacyleerd pyrazofurine derivaat, nl. een 4-hydroxy-3- β -D-(5'-O-acylribosyl)- N_1 -acylpyrazool-5-carboxamide. Door verdere acylering van het di-acylaat, bijvoorbeeld met een zuuranhydride in aanwezigheid van een zwakke base zoals pyridine, verkrijgt men het overeenkomstige tetra-geacyleerd pyrazofurinederivaat, nl. een 2',3',5'-tri-O-acylaat- N_1 -acylaat. Door bij iedere stap verschillende acyleringsmiddelen te kiezen kan desgewenst een gemengd tetra-acylaat bereid worden. Voorbeelden van gemengde tetra-acylaten zijn:

30 4-Hydroxy-3- β -D-(2'.3'-di-O-acetyl-5'-O-n.butyrylribosyl)- N_1 -propionylpyrazool-5-carboxamide;

35 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3'-di-O-acetyl-5'-O-palmitoylribosyl)-

7508706

N_1 -n.butyrylpyrazool-5-carboxamide; en
4-Hydroxy-3- β -D-(2',3'-di-O-n.butyryl-5'-O-acetylribofuranosyl)-
 N_1 -pivaloylpyrazool-5-carboxamide.

Het mono- N_1 -geacyleerd derivaat van pyrazofurine met de
5 formule (2) kan ook verder geacylaerd worden tot een penta-
acylaat, en wel een 4,2',3',5'-tetra-O-acylaat- N_1 -acylaat van
pyrazofurine. De reaktie wordt in het algemeen uitgevoerd onder
soortgelijke omstandigheden als die, welke toegepast worden voor
de bereiding van het tetra-acylaat. In het bijzonder gebruikt
10 men een zwakke base, zoals pyridine, bij omzetting van het
mono- N_1 -acylaat met het acyleringsmiddel, bijvoorbeeld een voor-
keursanhydride; deze reaktie wordt uitgevoerd in een oplosmiddel
of onder toepassing van de base en het acyleringsmiddel als op-
losmiddel. De reaktie wordt normaliter gedurende een betrekkelijk
15 lange tijd uitgevoerd, bijvoorbeeld ca. 5-20 uren, en men houdt
de temperatuur in het algemeen op 20°-30°C. Desgewenst kan men
langere rektietijden toepassen. Het acyleringsmiddel wordt in
ovemaat ten opzichte van het mono- N_1 -geacyleerd derivaat van
pyrazofurine toegepast, in het algemeen in een ca. 10-20 voudige
20 molaire overmaat; men kan echter desgewenst ook grotere hoeveel-
heden toepassen. Evenzo wordt de base in overmaat toegepast,
bij voorkeur in een hoeveelheid die voldoende is om als co-op-
losmiddel met het acyleringsmiddel te dienen. Het als produkt
25 gevormde penta-acylaat wordt geïsoleerd door volledige verwijde-
ring van eventuele overmaat acyleringsmiddel, base of oplosmiddel,
en gewoonlijk behoeft het produkt niet verder te worden gezuiverd.
Desgewenst kan het pent-acylaat echter gewassen worden met een
waterige oplossing van zuur of base, bijvoorbeeld een verduld
mineraalzuur of een verduld bicarbonaat. Het produkt kan desge-
wenst verder gezuiverd worden door chromatograferen of volgens
30 een andere gebruikelijke methode.

Zoals hierboven is vermeld, wordt de voorkeur gegeven aan die
penta-acylaten waarin alle acylgroepen gelijk zijn. Represen-
tatieve voorbeelden van dergelijke penta-acylaten waaraan de
35 voorkeur wordt gegeven, zijn:
4-Acetoxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)- N_1 -acetyl-

7508706

pyrazool-5-carboxamide;
4-n.Butyryloxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide; en
4-Isohexanoyloxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-isohexanoylribofuranosyl)-N₁-isohexanoylpyrazool-5-carboxamide.

Men kan gemengde penta-acylaten bereiden door de juiste uitgangsmaterialen te kiezen. Zo verkrijgt men bijvoorbeeld door acylering van een mono-N₁-acylaat een penta-acylaat met de formule (1), waarin R₂, R₃, en R₄ alle dezelfde acylgroep voorstellen, welke acylgroep echter verschilt van de door R₁ voorgestelde acylgroep. Door verdere acylering van een gemengd tetra-acylaat, waarin R₁ verschilt van R₃ en R₄, verkrijgt men een gemengd penta-acylaat, waarin R₁ verschilt van R₃ en R₄, die weer verschillen van R₂. Voorbeelden van gemengde penta-acylaten zijn:

4-Acetoxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide;
4-Isopentanoyloxy-3- β -D-(2',3'-di-O-acetyl-5'-adamantoylribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide; en
4-n.Hexanoyl-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide.

Zoals hierboven is vermeld, zijn de N₁-acylgroep en de 4-acylgroep van een polyacylaat van pyrazofurine in het algemeen enigszins instabiel ten opzichte van protische oplosmiddelen en onderhevig aan afsplitsing door solvolyse. Derhalve kunnen de tetra-acylaten of de penta-acylaten, die op de hierboven beschreven wijze bereid worden, omgezet worden in tri-O-acylaten door eenvoudige solvolyse in een geschikt protisch oplosmiddel. Derhalve kunnen de verbindingen met de formule (4) verder worden omgezet met een protisch oplosmiddel onder verkrijging van een tri-acylaat met de formule (5) van het formuleblad, waarin R₆ en R₇ de hierboven gegeven betekenissen bezitten. Representatieve oplosmiddelen voor dergelijke solvolysereakties zijn ondermeer water, alkoholen zoals methanol of ethanol, of mengsels van dergelijke protische oplosmiddelen. De omzetting wordt in het algemeen uitgevoerd door het tetra-acylaat of

7508706

penta-acylaat van pyrazofurine gedurende verscheidene dagen bij verhoogde temperatuur te roeren in een protisch oplosmiddel, bij voorkeur methanol of een mengsel van methanol en water.

Normaliter wordt de temperatuur van het reaktiemengsel beneden ca. 120°C en bij voorkeur op ca. 30°-100°C gehouden. De omzetting wordt geschikt uitgevoerd bij de kooktemperatuur van het oplosmiddel. De solvolysē is normaliter na ca. 1-10 dagen praktisch voltooid, hetgeen enigermate afhangt van de acylgroep die wordt afgesplitst. Men laat de reactie in het algemeen ongeveer 4 of 5 dagen plaatsvinden. Het produkt, een 2',3',5'-tri-O-acylaat van pyrazofurine, wordt geïsoleerd door volledige verwijdering van het voor de reactie gebruikte oplosmiddel. Verdere zuivering is in het algemeen niet nodig; desgewenst kan echter verder gezuiverd worden met behulp van methoden zoals vaste stof-vloeistofchromatografie, dikkelaag chromatografie of kristallisatie.

Hoewel men gemengde tri-O-acylaten kan bereiden uit het overeenkomstige gemengde tetra- of penta-acylaat, zijn de tri-O-acylaten die de voorkeur verdienen, die waarin alle drie acylgroepen dezelfde alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen zijn.

voorbeelden van tri-O-acylaten van pyrazofurine die de voorkeur verdienen, zijn:

4-hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)pyrazolo-5-carboxamide;

4-Hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-N.butyrylribofuranosyl)pyrazolo-5-carboxamide; en

4-Hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-isohexanoylribofuranosyl)pyrazolo-5-carboxamide.

Verder kan een mono-N₁-acylaat van pyrazofurine met de formule (2) geacyleerd worden onder rigoureuzere acyleringsomstandigheden (sterke base) onder verkrijging van tetra-acylaten en penta-acylaten waarin de β-carboxamidogroep geacyleerd is. Zodoende kunnen de verbindingen met de formule (2) verder geacyleerd worden onder sterk basische omstandigheden onder verkrijging van een tetra- of penta-acylaat met de formule (6) van het formuleblad, waarin R₁, R₆ en R₇ de hierboven gegeven betekenissen bezitten. Onder "sterke base" wordt hier verstaan

7508706

een base met een pK'_{b} -waarde van ca. 3-4. Representatieve voorbeelden van sterke basen die volgens de uitvinding geschikt zijn, zijn bepaalde aminen zoals triethylamine, isopropylamine, methyl-diethylamine, ethylamine, dimethylamine, en isopentylamine.

5 volgens de uitvinding wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan triethylamine als sterke base. Hoewel de bij de reaktie gebruikte hoeveelheid base niet kritisch is, wordt de base gewoonlijk toegepast in overmaat ten opzichte van het als uitgangsmateriaal dienende mono- N_1 -acylaat en in het algemeen in een 10 hoeveelheid die voldoende is om als oplosmiddel of co-oplosmiddel te dienen in combinatie met het acyleringsmiddel. Desgewenst kan een verder oplosmiddel of co-oplosmiddel toegepast worden. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn organische oplosmiddelen zoals aromatische verbindingen, ethers, ester, amiden en gehalogeneerde koolwaterstoffen. Voorbeelden van representatieve oplosmiddelen zijn benzeen, toluen, dimethylacetamide, diethylether, ethylacetaat en chloroform.

In het algemeen worden het mono- N_1 -acylaat van pyrazofurine en het acyleringsmiddel omgezet in een geschikte sterke base zoals triethylamine. Het acyleringsmiddel wordt normaliter toegepast in een overmaat ten opzichte van het mono- N_1 -acylaat, gewoonlijk in een ongeveer 10-20 voudige molaire overmaat. Men kan desgewenst ook een grotere of een geringe hoeveelheid acyleringsmiddel gebruiken; in het algemeen is echter tenminste een 4-voudige molaire overmaat nodig. Het acyleringsmiddel, bij voorkeur een zuuranhydride, en de base worden in het algemeen in grote hoeveelheden gebruikt, zodat deze materialen als reaktie-oplosmiddel dienen. Wanneer men als acyleringsmiddel een zuurhalogenide gebruikt, wordt de overmaat acyleringsmiddel gewoonlijk minimaal gehouden, bijvoorbeeld een ongeveer 4-voudige molaire overmaat. Door de duur van de reaktietijd te varieren, verkrijgt men een tetra-acylaat of een penta-acylaat van pyrazofurine, dat wordt geacyleerd aan de pyrazool-5-carboxamidogroep. Wanneer de acyleringsreactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van ca. 0°-15°C verkrijgt men na een tijdsduur van ca. een half-twee uren het 2',3',5'-tri-O-acylaat van pyrazofurine, waarin de 5-carboxamido-

een base met een pK'_b -waarde van ca. 3-4. Representatieve voorbeelden van sterke basen die volgens de uitvinding geschikt zijn, zijn bepaalde aminen zoals triethylamine, isopropylamine, methyl-diethylamine, ethylamine, dimethylamine, en isopentylamine.

5 volgens de uitvinding wordt in het bijzonder de voorkeur gegeven aan triethylamine als sterke base. Hoewel de bij de reaktie gebruikte hoeveelheid base niet kritisch is, wordt de base gewoonlijk toegepast in overmaat ten opzichte van het als uitgangsmateriaal dienende mono- N_1 -acylaat en in het algemeen in een 10 hoeveelheid die voldoende is om als oplosmiddel of co-oplosmiddel te dienen in combinatie met het acyleringsmiddel. Desgewenst kan een verder oplosmiddel of co-oplosmiddel toegepast worden. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn organische oplosmiddelen zoals aromatische verbindingen, ethers, ester, amiden en gehalogeneerde koolwaterstoffen. Voorbeelden van representatieve oplosmiddelen zijn benzeen, tolueen, dimethylacetamide, diethylether, ethylacetaat en chloroform.

In het algemeen worden het mono- N_1 -acylaat van pyrazofurine en het acyleringsmiddel omgezet in een geschikte sterke base zoals triethylamine. Het acyleringsmiddel wordt normaliter toegepast in een overmaat ten opzichte van het mono- N_1 -acylaat, gewoonlijk in een ongeveer 10-20 voudige molaire overmaat. Men kan desgewenst ook een grotere of een geringe hoeveelheid acyleringsmiddel gebruiken; in het algemeen is echter tenminste een 4-voudige molaire overmaat nodig. Het acyleringsmiddel, bij voorkeur een zuuranhydride, en de base worden in het algemeen in grote hoeveelheden gebruikt, zodat deze materialen als reaktie-oplosmiddel dienen. Wanneer men als acyleringsmiddel een zuurhalogenide gebruikt, wordt de overmaat acyleringsmiddel gewoonlijk minimaal gehouden, bijvoorbeeld een ongeveer 4-voudige molaire overmaat. Door de duur van de reaktietijd te varieren, verkrijgt men een tetra-acylaat of een penta-acylaat van pyrazofurine, dat wordt geacyleerd aan de pyrazool-5-carboxamidogroep. Wanneer de acyleringsreactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van ca. 0° - 15°C verkrijgt men na een tijdsduur van ca. een half-twee uren het 2',3',5'-tri-O-acylaat van pyrazofurine, waarin de 5-carboxamido-

7508706

groep eveneens geacyleerd is. Men kan ook een hogere temperatuur toepassen, ca. 25°C, maar de reaktie kan het best worden uitgevoerd bij een lagere temperatuur in het trajekt van ca. 0°-15°C. Het produkt wordt geïsoleerd door volledige verwijdering van eventuele overmaat acyleringsmiddel, base of andere oplosmiddelen.

5 In het algemeen kan het zoverkregen produkt geroerd worden in een protisch oplosmiddel, zoals waterige methanol, waardoor een volledige omzetting van eventueel aanwezig penta-acylaat in het overeenkomstige tetra-acylaat gewaarborgd wordt. Desgewenst kan 10 verder gezuiverd worden volgens gebruikelijke methoden, zoals vaste stof- vloeistofchromatografie of dikkelaag chromatografie. De tetra-acylaten die de voorkeur verdienen zijn die, waarin de vier acylgroepen dezelfde alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen zijn. Representatieve voorbeelden van tetra-acylaten van pyrazofurine waaraan de voorkeur wordt gegeven zijn:

15 4-Hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)pyrazool-5-N-acetylcarboxamide;

4-Hydroxy-3-β-D-(2',3],5',-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)pyrazool-5-N-n.butyrylcarboxamide; en

20 4-Hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-isohexanoylribofuranosyl)pyrazool-5-N-isohexanoylcarboxamide.

Desgewenst kunnen gemengde tetra-acylaten bereid worden door het juiste acyleringsmiddel te kiezen en een 2',3',5'-tri-O-acylaat- N_1 -acylaat van pyrazofurine verder te acyleren in aanwezigheid van een sterke base zoals triethylamine.

Verder kan een mono- N_1 -acylaat van pyrazofurine in aanwezigheid van een sterke base bij temperaturen van ca. 20°-30°C langdurig geacyleerd worden, onder verkrijging van een penta-acylaat, nl. een 2',3',5'-tri-O-acylaat- N_1 -acylaat van pyrazofurine waarin de caboxamidogroep eveneens geacyleerd is. Hierbij behandeld men gedurende ca. 20-100 uren een mono- N_1 -acylaat van pyrazofurine met een acyleringsmiddel, bijvoorbeeld een zuuranhydride in aanwezigheid van een sterke base zoals triethylamine, onder verkrijging van het overeenkomstige penta-acylaat. Het acyleringsmiddel wordt gewoonlijk toegepast in een ongeveer 10-20 voudige molaire overmaat ten opzichte van het als uitgangsmateriaal

7508706

gebruikte mono- N_1 -acylaat, en de base wordt normaliter toegepast in een hoeveelheid die voldoende is om dit materiaal als oplosmiddel te laten dienen. Wanneer men de reaktie uitvoert bij een temperatuur van ca. 25°C is de reaktie normaliter na ca. 36 uren voltooid. Het penta-acylaat wordt geïsoleerd door volledige verwijdering van het oplosmiddel; verder zuivering is in het algemeen niet nodig; desgewenst kan echter verder gezuiverd worden volgens gebruikelijke methoden zoals chromatograferen. Zoals hierboven is vermeld zijn de polyacylaten met de formule (1) waaraan de voorkeur wordt gegeven, die waarin alle aanwezige acylgroepen gelijk zijn. Representatieve voorbeelden van voorkeurs-penta-acylaten met de formule (1) waarin R_1 , R_3 , R_4 en R_5 acylgroepen zijn, zijn:

15 4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)- N_1 -acetyl-pyrazool-5-N-acetylcarboxamide;
4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)- N_1 -n.butyrylpyrazool-5-N-n.butyrylcarboxamide; en
4-Hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-isohexanoylribofuranosyl)- N_1 -isohexanoylpyrazool-5-N-isohexanoylcarboxamide.

20 Desgewenst kunnen gemengde penta-acylaten bereid worden door een gemengd tetra-acylaat verder te acyleren in aanwezigheid van sterke base zoals triethylamine. Zoals in het geval van andere gemengde acylaten zijn deze gemengde penta-acylaten echter soms moeilijk te zuiveren en vormen derhalve de penta-acylaten waaraan het minst de voorkeur wordt gegeven.

De nieuwe verbindingen met de formule (1) zijn werkzaam tegen verschillende virussen, fungi en tumoren, en zijn in het bijzonder geschikt voor het behandelen van psoriasis. Deze verbindingen kunnen gekombineerd worden met een farmaceutisch aanvaardbare drager teneinde het toedienen te vergemakkelijken. Deze verbindingen zijn in het bijzonder geschikt om bij het behandelen van psoriasis plaatselijk te worden aangebracht, wegens de praktisch volledige plaatselijke absorptie van deze verbindingen. Het aktieve bestanddeel kan toegepast worden in combinatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers, zoals hulpmaterialen, verdunningsmiddelen of aanmengmiddelen. Voor plaatse-

7508706

lijke aanbrenging wordt de aktieve komponent in het algemeen gemengd met een verdunningsmiddel en samengesteld als zalf of crème. Voorbeelden van representatieve verdunningsmiddelen die toegepast worden in zalfparaten, zijn olie-achtige zalfbases zoals witte vaseline, polyethyleenglyolen en lanoline. In het algemeen gebruikt men de verbindingen met de formule (1) in een hoeveelheid van ca. 0,01-2 gew.%. De verbindingen met de formule (1) kunnen zeer geschikt worden opgenomen in oraal te dienen tabletten of capsules. Deze tabletten of capsules bevatten een verbinding met de formule (1) als aktief bestanddeel, in het algemeen gemengd met een drager of verdunningsmiddel. Voorbeelden van verdunningsmiddelen of dragers die in deze farmaceutische preparaten kunnen worden toegepast zijn: lactose, dextrose, saccharose, sorbital, mannitol, propyleenglycol, vloeibare paraffine, calciumfosfaat, microkristallijne cellulose, gelatine en ethyllactaat. Een representatief tablet of capsule bevat ca. 300-1000 mg aktief bestanddeel, gemengd met een geschikte drager of een geschikt verdunningsmiddel. Bij de behandeling van psoriasis worden de doses ongeveer 1 of 2 maal per week toegediend. De verbindingen met de formule (1) kunnen met een geschikte drager of verdunningsmiddel worden samengesteld tot parenteraal, bij voorkeur intraveneus toe te dienen preparaten. In het algemeen wordt het aktieve bestanddeel voor de behandeling van psoriasis in hoeveelheden van ca. 300-1000 mg 1 of 2 maal per week aan de patient toegediend. Opge-merkt wordt, dat de toe te dienen hoeveelheid van de verbinding met de formule (1) bepaald wordt door de relevante omstandigheden in een bepaald geval, zoals de te behandelen ziekte, de gekozen verbinding en de wijze van toediening.

De bereiding van de onderhavige verbindingen wordt nader toegelicht in de onderstaande, niet-beperkende voorbeelden. In deze voorbeelden hebben de onderstaande afkortingen de volgende betekenis:

n/e : verhouding tussen massa en lading bij massaspectrometrie.
35 kmr : kernmagnetische resonantie, gemeten in Hertz (Hz).

7508706

VOORBEELD I

Een oplossing van 1,0 g 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-pyrazool-5-carboxamide in 20 ml watervrije methanol werd ge-roerd en tot 0°C afgekoeld. Aan de koude oplossing voegde men in verloop van 10 min. onder roeren druppelsgewijs 5 ml azijnzuur-anhydride toe. Men roerde het reaktiemengsel gedurende ongeveer 1 uur, terwijl men de temperatuur tot ca. 25°C liet stijgen. Men verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk, onder verkrijging van een olie-achtig residu dat werd opgelost in 25 ml 50% methanol- 50% tolueen. Men verwijderde het oplosmiddel weer onder verminderde druk. Men herhaalde deze procedure drie maal teneinde een volledige verwijdering van eventuele overmaat acyleringsmiddel te waarborgen. Nadat de laatste oplosmiddelen volledig verwijderd waren, resteerde 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in de vorm van een witte vaste stof.

M/e : theoretisch : 301; gevonden : 301

kmr (CDCl₃) : (140 Hz, -CCH₃).
O

VOORBEELD II

Men herhaalde de werkwijze van voorbeeld I, waarbij men in plaats van azijnzuuranhydride boterzuuranhydride gebruikte, onder verkrijging van 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-n.butyryl-pyrazool-5-carboxamide.

kmr (D₂O) : (60 Hz, t, 3H, -CH₃)
(100 Hz, m, 2H, -CH₂-)

O
(161 Hz, t, -N-CCH₂-)

VOORBEELD III

Men herhaalde de werkwijze van voorbeeld I, echter onder toepassing van een overmaat keteen (afkomstig uit een keteen-generator) in plaats van het azijnzuuranhydride, onder verkrijging van 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide. Dit produkt was identiek aan het produkt van voorbeeld I.

7508706

VOORBEELD IV

Een oplossing van 1,0 g 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in 10 ml droge pyridine werd afgekoeld tot 0°C en geroerd terwijl men 8 ml azijnzuuranhydride in verloop van ca. 10 min. druppelsgewijs toevoegde. Men roerde het reaktiemengsel gedurende 2 uren bij 0°C, waarna het oplosmiddel onder verminderde druk werd verwijderd onder verkrijging van een olie-achtig residu. Men loste het residu op in 50 ml van een 50% oplossing van methanol-benzeen, en verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk. Men herhaalde deze procedure drie maal teneinde een volledige verwijdering van overmaat acyleringsmiddel te waarborgen. Nadat het oplosmiddel volledig verwijderd was werd het residu opgelost in 25 ml water en geextraheerd met 3 porties chloroform van 25 ml. De chloroformextrakten werden bij elkaar gevoegd, gewassen met 25 ml 0,1 N zoutzuur en 25 ml waterige verzadigde bicarbonaatoplossing en gedroogd. Het oplosmiddel werd verwijderd onder verminderde druk, onder verkrijging van 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in de vorm van een witte, amorfie vaste stof.

M/e : theoretisch : 427; gevonden : 427.

kmr (CDCl₃) : (140 Hz, s, 3H, N₁-CCH₃)

(125 Hz, m, 9H, 2',3',5'-OCCH₃)

Men herhaalde de werkwijze van dit voorbeeld, echter onder toepassing van 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide en boterzuuranhydride onder verkrijging van 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide.

VOORBEELD V

Aan een afgekoelde oplossing van 1,0 g 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in 10 ml droge pyridine voegde men druppelsgewijs in verloop van ca. 10-15 min. 3 ml azijnzuuranhydride toe. Men liet het reaktiemengsel tot ca. 25°C opwarmen en zette het roeren gedurende ca. 12 uren voort.

7508706

Men verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk, onder verkrijging van een olie-achtig residu dat werd opgelost in 20 ml van een mengsel van ijs en water. De waterige oplossing werd 3 maal geextraheerd met porties chloroform van 25 ml. De chloroformextrakten werden bij elkaar gevoegd en gewassen met 25 ml 0,1 N zoutzuur en vervolgens 2 maal met porties waterige verzadigde natriumbicarbonaatoplossing van 20 ml. Nadat de organische oplossing gedroogd was verwijderde men het oplosmiddel onder verminderde druk onder verkrijging van 4-acetoxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in de vorm van een witte vaste stof.

M/e : theoretisch : 469; gevonden : 469.

δ ¹³C NMR (CDCl_3) : (140 Hz, s, 3H, $\text{N}_1\text{-CCH}_3$)

(164 Hz, s, 3H, 4-O-CCH₃)

(125 Hz, m, 9H, 2', 3', 5'-OCCH₃)

VOORBEELD VI

20 Een oplossing van 0,5 g 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide in 5 ml droge pyridine werd ge-
roerd en tot 0°C afgekoeld terwijl men 4 ml boterzuurhydride
in verloop van 5 min. druppelsgewijs toevoegde. Men liet de
temperatuur van het reaktiemengsel tot ca. 25°C stijgen nadat
alle boterzuurhydride was toegevoegd, waarna men het reaktie-
mengsel gedurende 6 uren bij 25°C roerde. Het reaktiemengsel
werd onder verminderde druk drooggedampt, onder verkrijging van
een residu dat werd opgelost in 20 ml van een mengsel van ijs
en water en 25 ml chloroform. Men scheideerde de organische laag
af en extraheerde de waterige laag met 2 proties chloroform van
25 ml. De organische extracten werden bij elkaar gevoegd en ge-
wassen met 0,1 N zoutzuur en een verzadigde waterige natriumbi-
carbonaatoplossing, gedroogd en drooggedampt onder verminderde
druk, onder verkrijging van 4-n.butyryloxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-
35 C-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide in
de vorm van een kleurloze olie.

7508706

M/e : theoretisch : 609; gevonden 609.

k_{mr} (CDCl₃) : (60 Hz, t, 15 H, a)

(104 Hz, m, 10H, b)

(141 Hz, t, 6H, c)

5 (159 Hz, t, 2H, c' of c'')

(188 Hz, t, 2H, c' of c'')

- Deze verbinding bezit de formule (7) van het formuleblad.

VOORBEELD VII

Een oplossing van 329 mg 4-hydroxy-3-β-D-ribofuranosyl-

10 N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide in 10 ml droge pyridine werd geroerd en tot 0°C afgekoeld; in verloop van 5 min. werden 5 ml azijnzuuranhydride onder roeren druppelsgewijs aan de oplossing toegevoegd. Men verwarmde het reaktiemengsel in verloop van 1 uur op 25°C en roerde gedurende 4 uren bij 25°C. Men verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk, waarbij een residu resteerde dat werd opgelost in 30 ml water. Het produkt werd door extraheren opgenomen in chloroform. De chloroform extracten werden bij elkaar gevoegd, gewassen met verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd. Na verwijdering van het oplosmiddel resteerde 4-acetoxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-acetyl-ribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide.

VOORBEELD VIII

Een oplossing van 5,0 g 4-acetoxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in 100 ml methanol werd gedurende 6 dagen onder terugvloeikoeling gekookt. De oplossing werd afgekoeld tot ca. 25°C en het oplosmiddel onder verminderde druk verwijderd, onder verkrijging van 4-hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)pyrazool-5-carboxamide.

M/e : theorethisch : 385, gevonden : 385.

30

k_{mr} (CDCl₃) : (125 Hz, m, 9H, 2',3',5'-OCCH₃)

VOORBEELD IX

Volgens de werkwijze van voorbeeld VIII werd 4-hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide omgezet in 4-hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)pyrazool-5-carboxamide.

7503706

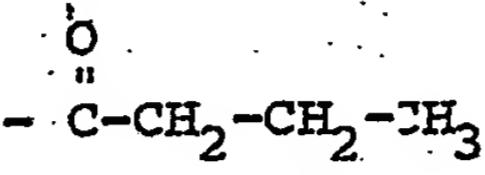
M/e : theoretisch : 469; gevonden : 469.

k_{mr} (CDCl₃) : (140 Hz, t, SH, a)

(98 Hz, m, 5H, b)

(60 Hz, t, 9H, c)

5



VOORBEELD X

Aan een suspensie van 518 mg 4-hydroxy-3-β-D-ribofuranosyl-
10 pyrazool-5-carboxamide in 15 ml aceton werden onder roeren in
één portie 38 mg p.tolueensulfonzuur toegevoegd. Men roerde het
reaktiemengsel gedurende 16 uren bij 25°C. Men voegde 2 ml 2,2-
diethoxypropan aan het reaktiemengsel toe teneinde de reactie
volledig te doen verlopen. Het reaktiemengsel werd nog 24 uren
15 bij 25°C geroerd. Aan het reaktiemengsel werd onder roeren 1 ml
gekoncentreerde ammonia toegevoegd, en het roeren werd gedurende
ca. 15 min. voortgezet, waarna men het oplosmiddel onder ver-
minderde druk verwijderde; men verkreeg een ruw produkt. Dit
produkt werd verder gezuiverd door preparatieve dikkelaag
20 chromatografie op met silicagel beklede glasplaten, waarbij ge-
elueerd werd met chloroform. De hoofdkomponent was het 2',3'-
acetonide van 4-hydroxy-3-β-D-ribofuranosylpyrazool-5-carboxamide.

k_{mr} (CDCl₃) : (87 Hz en 100 Hz, 6 H C(CH₃)₂).

Het hierboven bereide 2',3'-acetonide werd opgelost in
25 5 ml watervrije methanol en vervolgens geroerd en afgekoeld tot
0°C. Aan deze oplossing voegde men druppelsgewijs 5 ml azijnzuur-
anhydride toe en liet de temperatuur tot 25°C stijgen. Het roeren
werd gedurende 3 uren voortgezet. Het reaktiemengsel werd onder
verminderde druk drooggedampt, onder verkrijging van het 2',3'-
30 acetonide van 4-hydroxy-3-β-D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-
5-carboxamide.

Een oplossing van het hierboven bereide 2',3'-acetonide
van 4-hydroxy-3-β-D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide
in 5 ml droge pyridine werd geroerd en afgekoeld tot 0°C, terwijl
35 men 1 ml boterzuuranhydride in verloop van 2 min. aan het reaktie-
mengsel toevoegde. Het reaktiemengsel werd gedurende 6 uren bij

7503709

0°C geroerd. Men verwijderde de oplosmiddelen onder verminderde druk, onder verkrijging van het 2',3'-acetonide van 4-hydroxy-3- β -D-(5'-O-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide als residu, dat vervolgens werd opgelost in 20 ml 50-procents waterige methanol, welke oplossing gedurende 10 uren onder terug vloeikoeling werd gekookt. Men verwijderde de oplosmiddelen onder verminderde druk; het produkt werd opgelost in 25 ml 50-procents methanol-tolueen. Men verwijderde de oplosmiddelen weer onder verminderde druk, onder verkrijging van 4-hydroxy-3- β -D-(5'-O-n.butyrylribofuranosyl)pyrazool-5-carboxamide.

VOORBEELD XI

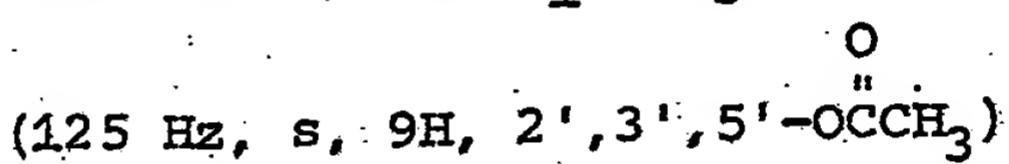
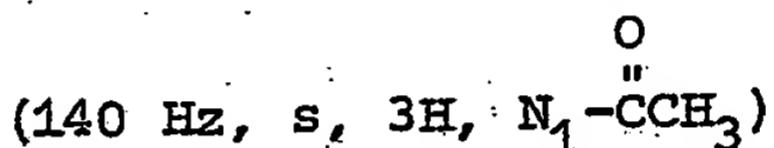
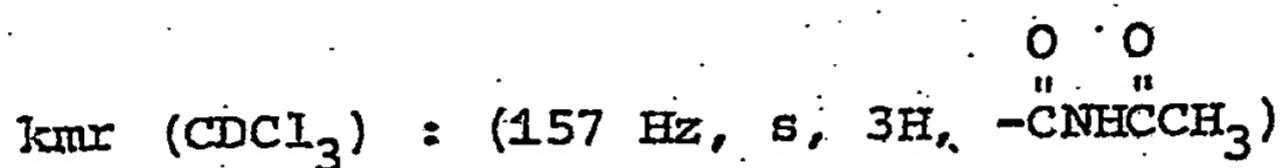
319 mg van het 2',3'-acetonide van 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide werden opgelost in 5 ml dimethylacetamide, dat 325 mg palmitoylchloride bevatte. Het reaktiemengsel werd gedurende 72 uren bij kamertemperatuur geroerd. Men verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk; het olie-achtige residu werd opgelost in 20 ml 50-procents waterige methanol, welke oplossing gedurende 16 uren bij kamertemperatuur werd geroerd. Men verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk; het produkt werd door extraheren opgenomen in chloroform en gewassen met een verzadigde waterige natriumbicarbonaatoplossing en met water en gedroogd. Door verwijdering van het oplosmiddel onder verminderde druk verkreeg men 4-hydroxy-3- β -D-(5'-O-palmitoylribofuranosyl)pyrazool-5-carboxamide.

VOORBEELD XII

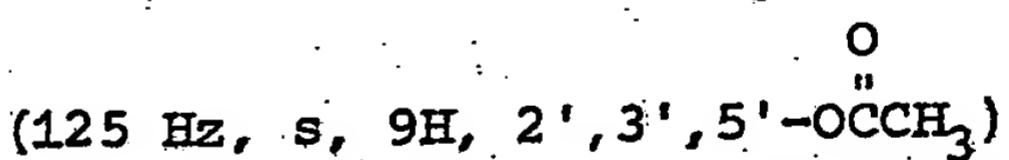
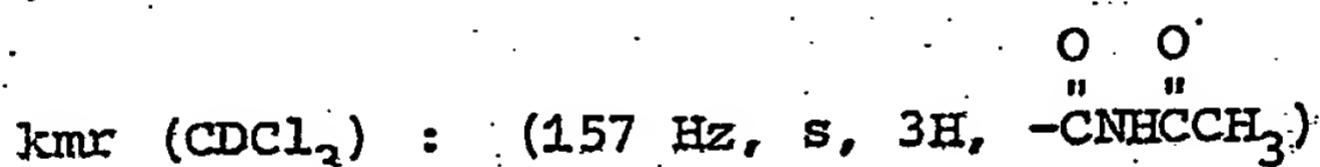
Een oplossing van 1,0 g 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in 10 ml azijnzuuranhydride werd geroerd en tot 0°C afgekoeld; onder roeren werden 3 ml triethylamine in één portie aan het reaktiemengsel toegevoegd. Men liet het reaktiemengsel tot 25°C opwarmen en zette het roeren gedurende 48 uren voort. Door verwijdering van het oplosmiddel onder verminderde druk verkreeg men een olie-achtig residu dat opnieuw werd opgelost in 25 ml van 50-procents oplossing van benzene-dichlormethaan. Het oplosmiddel werd opnieuw verwijderd onder verminderde druk. Het residu werd opgelost in 50 ml chloroform, gewassen met water, 0,1 N zoutzuur en een verzadigde waterige

7508706

natriumbicarbonaatoplossing, en gedroogd. Door verwijdering van het oplosmiddel onder verminderde druk verkreeg men een dikke stroop die opnieuw werd opgelost in 2 ml chloroform; men bracht de oplossing op een kolom die gevuld was met 30 g silicagel. De kolom werd eerst geelueerd met 1 l hexaan en hierna achtereenvolgens met 1 l 50% hexaan-benzeen, 1 l 90% benzeen-ethylacetaat, 1 l 75 % benzeen-ethylacetaat, 1 l 50 % benzeen-ethylacetaat en 1 l ethylacetaat. De met 50% benzeen-ethylacetaat geelueerde frakties werden bij elkaar gevoegd; men verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk, onder verkrijging van 800 mg 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)-N₁-acetyl-pyrazool-5-N-acetylcarboxamide.



De met ethylacetaat geelueerde fracties werden bij elkaar
20 gevoegd en men verwijderde het oplosmiddel hieruit onder ver-
minderde druk onder verkrijging van 395 mg 4-hydroxy-3-β-D-
(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)pyrazool-5-N-acetylcarboxamide.



Men herhaalde de eerste werkwijze van dit voorbeeld, echter onder toepassing van equivalente hoeveelheden 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl-N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide en boterzuur-anhydride onder verkrijging van 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-C-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-n.butyrylpyrazool-5-N-n.butyrylcarboxamide.

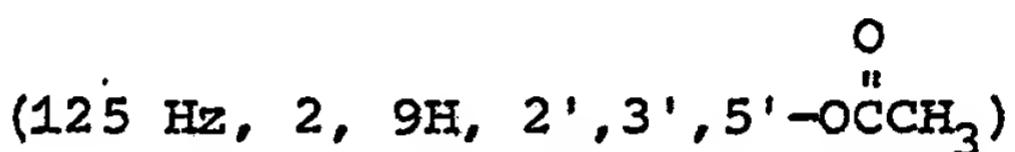
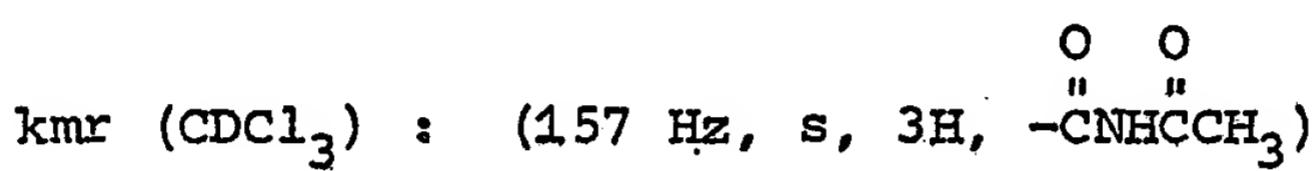
VOORBEELD XIII

Men voegde triethylamine toe aan een oplossing van 4-hydroxy-3-S-D-ribofuranosyl-N₁-acetylpyrazool-5-carboxamide in zetijnzuurzalicylide bij 0°C. Men verwarmde het reaktiemengsel op

7503706

ca. 10°C en roerde gedurende 1 uur. Het reaktiemengsel werd onder verminderde druk gekoncentreerd, onder verkrijging van een olieachtig residu dat opnieuw werd opgelost in benzeen-dichloormethaan, waarna men de oplosmiddelen opnieuw verwijderde. Het verkregen 5 residu werd opgelost in een 20-procents oplossing van methanol in water, waarna gedurende 5 uren werd geroerd. De oplosmiddelen werden volledig verwijderd onder verminderde druk, onder verkrijging van 4-hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-acetylribosyl)-pyrazool-5-N-acetylcarboxamide.

10



Men herhaalde de werkwijze van dit voorbeeld waarbij men 15 het azijnzuuranhydride vervang door een equivalente hoeveelheid boterzuuranhydride, onder verkrijging van 4-hydroxy-3-β-D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribosyl)pyrazool-5-N-n.butyrylcarboxamide.

VOORBEELD XIV

Een oplossing van 1,0 g 4-hydroxy-3-β-D-ribosylpyrazool-5-carboxamide in aceton werd volgens de werkwijze van voorbeeld X omgezet, onder verkrijging van het 2',3'-acetonide van 4-hydroxy-3-β-D-ribosylpyrazool-5-carboxamide.

Een oplossing van het hierboven bereide 2',3'-acetonide in pyridine werd afgekoeld tot 0°C, waarna men in één portie 25 0,7 g adamantoylchloride toevoegde. Men roerde het mengsel gedurende 10 min. bij 0°C, waarna men het liet opwarmen tot 25°C en gedurende 2 uren roerde; hierna werd water aan het mengsel toegevoegd en werd het roeren gedurende 30 min. voortgezet. Men verwijderde het oplosmiddel onder verminderde druk, losde 30 het produkt op in water, extraheerde 3 maal met ether, waste met koud 1 N zwavelzuur, water en 5-procents natriumbicarbonaatoplossing en droogde, onder verkrijging van het 2',3'-acetonide van 4-hydroxy-3-β-D-(5'-O-adamantoylribosyl)pyrazool-5-carboxamide.

35

Smeltpunt 169°-170°C.

%e: theoretisch 461; gevonden 461.

7508706

De hierboven bereide 5'-O-adamantoylverbinding werd opgelost in 6 ml ijsazijn, waarna men 2 ml water toevoegde. Het reaktiemengsel werd gedurende 1 uur onder terugvloeikoleing verhit. Vervolgens koelde men het mengsel en voegde water toe. De oplosmiddelen werden onder verminderde druk verwijderd, onder verkrijging van 6,6 mg 4-hydroxy-3- β -D-(5'-adamantoylribofuranosyl)pyrazool-5-carboxamide.

m/e: theoretisch : 421; gevonden : 421.

C O N C L U S I E S

- 10 1. Werkwijze ter bereiding van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk dat men een verbinding met de formule (1) van het formuleblad, waarin elk der symbolen R_1 , R_2 , R_3 en R_5 een waterstofatoom of een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt en R_4 een waterstofatoom, een alkanoylgroep met 1-5 koolstofatomen, een palmitoylgroep, een benzoylgroep of een adamantoylgroep, met dien verstande dat tenminste één van de groepen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 of R_5 een andere groep dan waterstof is, R_2 alleen een alkanoylgroep voorstelt wanneer R_1 een alkancylgroep is, R_3 alleen een alkanoylgroep voorstelt wanneer R_4 een alkanoylgroep is, en R_5 alleen een alkanoylgroep voorstelt wanneer R_3 en R_4 beide alkanoylgroepen zijn, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, in een voor farmaceutische doeleinden geschikte toedieningsvorm brengt.
- 25 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl- N_1 -acetylpyrazool-5-carboxamide in een voor farmaceutische doeleinden geschikte toedieningsvorm brengt.
- 30 3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men 4-hydroxy-3- β -D-ribofuranosyl- N_1 -n.butyrylpyrazool-5-carboxamide in een voor farmaceutische doeleinden geschikte toedieningsvorm brengt.
- 35 4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)- N_1 -acetyl-pyrazool-5-carboxamide in een voor farmaceutische doeleinden geschikte toedieningsvorm brengt.
5. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)- N_1 -n.

75.08706

butyrylpyrazool-5-carboxamide in een voor farmaceutische doel-einden geschikte toedieningsvorm brengt.

6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)pyrazool-
5-carboxamide in een voor farmaceutische doeleinden geschikte
toedieningsvorm brengt.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)pyrazool-
5-carboxamide in een voor farmaceutische doeleinden geschikte
toedieningsvorm brengt.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
4-acetoxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)-N₁-acetyl-
pyrazool-5-carboxamide in een voor farmaceutische doeleinden
geschikte toedieningsvorm brengt.

15 9. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
4-n.butyryloxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)-
N₁-n.butyrylpyrazool-5-carboxamide in een voor farmaceutische
doeleinden geschikte toedieningsvorm brengt.

10. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
20 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)pyrazool-5-
N-acetylcarboxamide in een voor farmaceutische doeleinden ge-
schikte toedieningsvorm brengt.

11. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
25 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)pyrazool-
5-N-n.butyrylcarboxamide in een voor farmaceutische doeleinden
geschikte toedieningsvorm brengt.

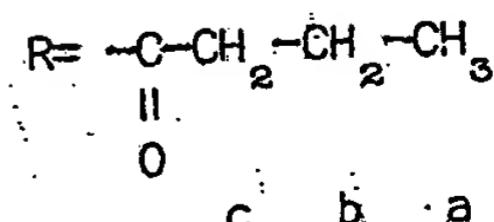
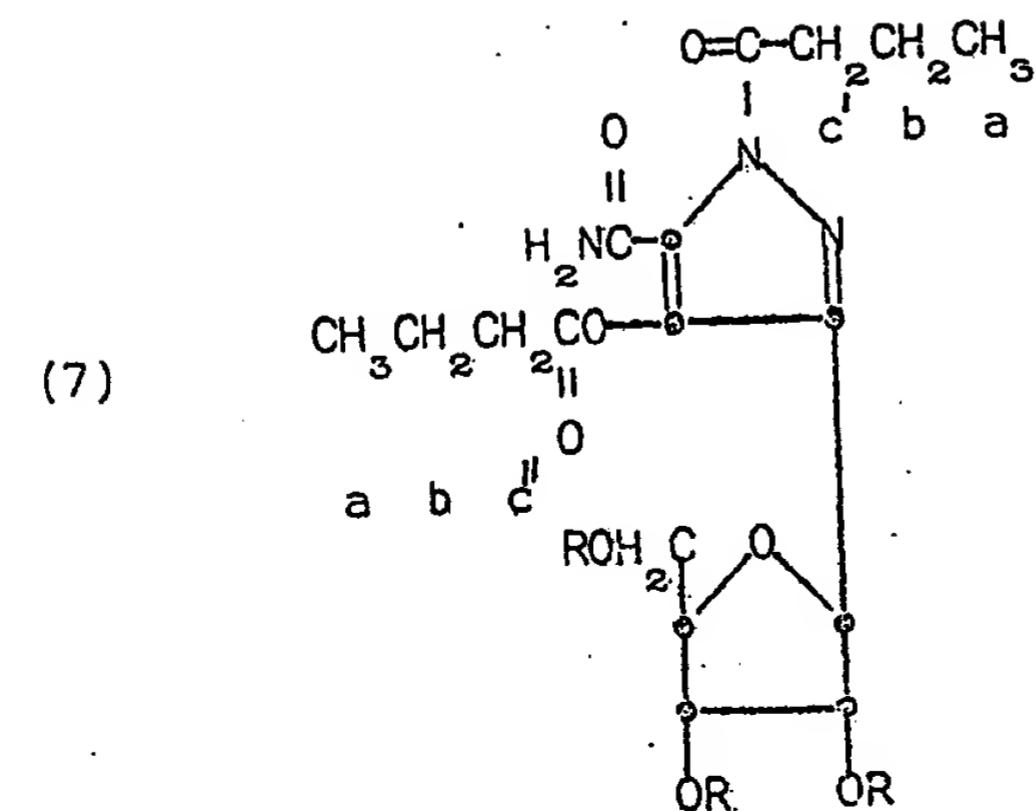
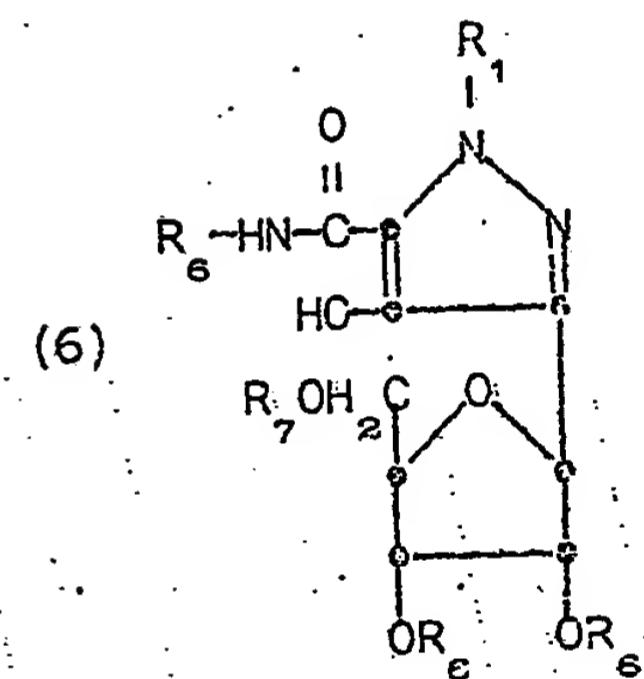
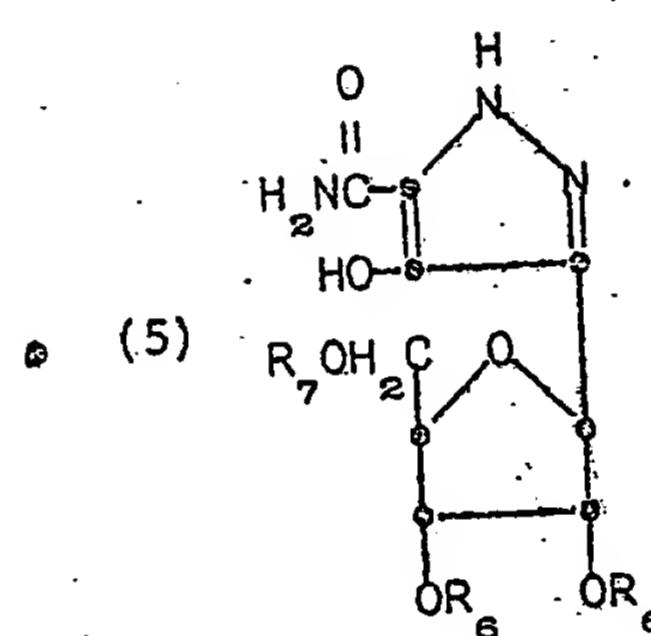
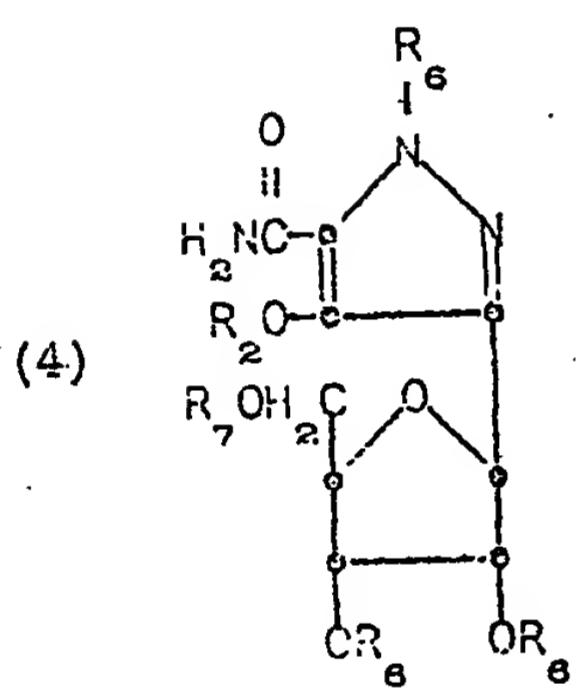
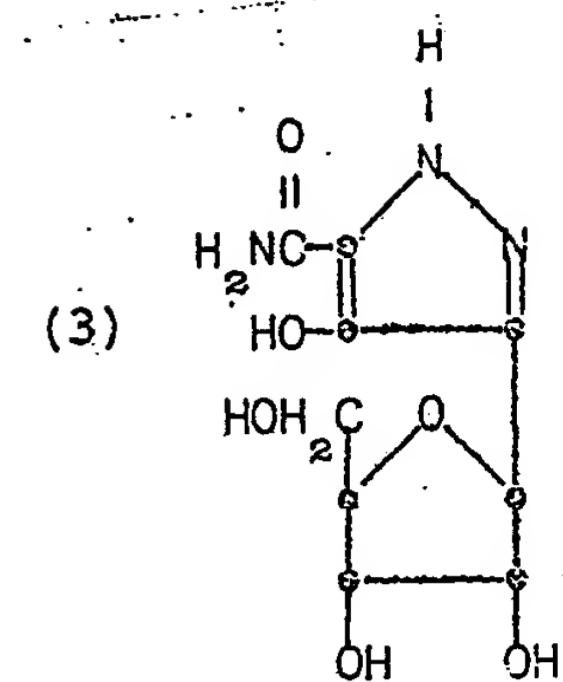
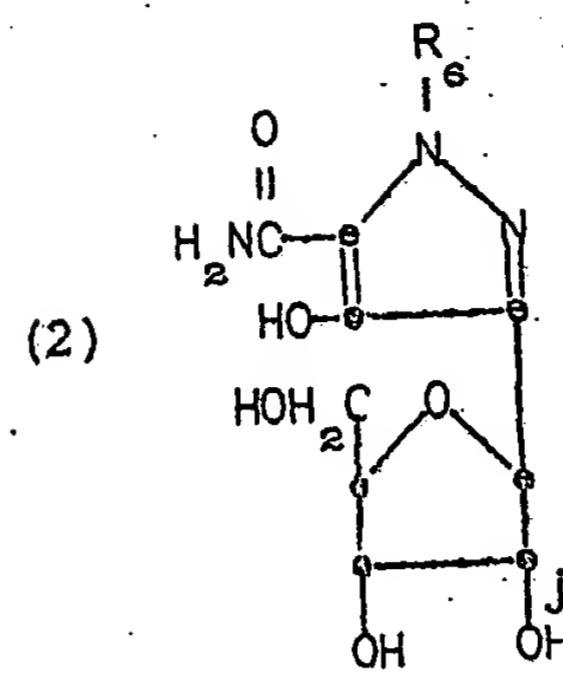
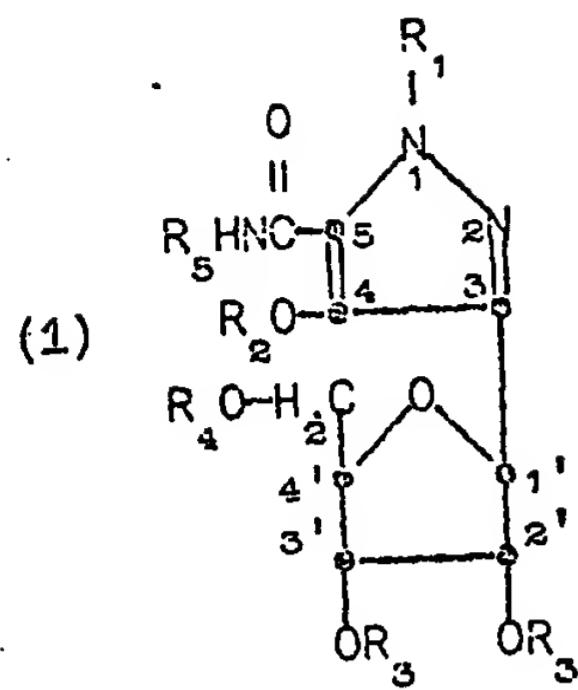
12. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
30 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-acetylribofuranosyl)-N₁-acetyl-
pyrazool-5-N-acetylcarboxamide in een voor farmaceutische doel-
einden geschikte toedieningsvorm brengt.

13. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk dat men
35 4-hydroxy-3- β -D-(2',3',5'-tri-O-n.butyrylribofuranosyl)-N₁-n.
butyrylpyrazool-5-N-n.butyrylcarboxamide in een voor farma-
ceutische doeleinden geschikte toedieningsvorm brengt.

14. Gevormde preparaten, verkregen onder toepassing van de
werkwijze volgens conclusies 1-13.

15. Werkwijze voor het bereiden van nieuwe pyrazofurinederivaten, met het kenmerk dat men verbindingen bereidt met de formule (2), waarin R_6 een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt, door pyrazofurine met de formule (3) onder niet-basische omstandigheden in een organisch oplosmiddel om te zetten met een acyleringsmiddel dat de groep R_6 bevat.
16. Werkwijze ter bereiding van nieuwe pyrazofurinederivaten, met het kenmerk dat men een tetra- of penta-acylaat met de formule (4), waarin R_6 een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen, R_7 een alkanoylgroep, een palmitoylgroep, een benzoylgroep of een adamantoylgroep en R_2 een waterstofatoom of een alkanoylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt, bereidt door een verbinding met de formule (2) onder zwak-basische omstandigheden ($pK'_{b} = 7-10$) te acyleren.
17. Werkwijze ter bereiding van nieuwe pyrazofurinederivaten, met het kenmerk dat men een verbinding met de formule (4), waarin R_6 , R_7 en R_2 de in conclusie 16 gegeven betekenissen bezitten, aan solvolysse onderwerpt onder verkrijging van tri-acylaat met de formule (5), waarin R_6 en R_7 de in conclusie 16 gegeven betekenissen bezitten.
18. Werkwijze ter bereiding van nieuwe pyrazofurinederivaten, met het kenmerk dat men een verbinding met de formule (2), waarin R_6 de in conclusie 15 gegeven betekenis bezit, onder steenk-basische omstandigheden ($pK'_{b} = 3-4$) acyleert tot een tetra- of penta-acylaat met de formule (6), waarin R_1 de in conclusie 15 gegeven betekenis heeft en R_6 en R_7 de in conclusie 16 gegeven betekenissen bezitten.
19. Verbindingen met de formule (1), waarin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 en R_5 de in conclusie 1 gegeven betekenissen bezitten, of zouten hiervan.

7508706



7508706